



TITLE:

急性単純性膀胱炎患者からの β -lactamase産生菌の分離頻度

AUTHOR(S):

大川, 光央; 山口, 一洋; 折戸, 松男; 島村, 正喜; 平野, 章治; 久住, 治男

CITATION:

大川, 光央 ...[et al]. 急性単純性膀胱炎患者からの β -lactamase産生菌の分離頻度. 泌尿器科紀要 1987, 33(11): 1800-1805

ISSUE DATE:

1987-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119352>

RIGHT:

急性単純性膀胱炎患者からの β -lactamase 産生菌の分離頻度

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

大川 光央・山口 一洋・折戸 松男*

島村 正喜**・平野 章治***・久住 治男

DETECTION OF β -LACTAMASE-PRODUCING BACTERIA
FROM FEMALE PATIENTS WITH ACUTE
UNCOMPLICATED CYSTITISMitsuo OHKAWA, Kazuyou YAMAGUCHI, Matsuo ORITO,
Masayoshi SHIMAMURA, Shoji HIRANO and Haruo HISAZUMIFrom the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. H. Hisazumi)

A total of 122 bacterial strains isolated from urine specimens of 113 female patients with acute uncomplicated cystitis were used for the study of β -lactamase production and their susceptibility to various antimicrobial agents was determined. β -Lactamase activity was qualitatively determined by a paper strip acidimetric method with benzylpenicillin as substrate and by chromogenic cephalosporin methods using pyridine-2-azo-*p*-dimethylaniline cephalosporin or nitrocefin as substrate. Susceptibility to antimicrobial agents, including ampicillin, carbenicillin, cephalixin, cephalothin, gentamicin, minocycline, fosfomycin, piperidic acid and sulfamethoxazole-trimethoprim was examined by a disc method. The β -lactamase-producing strains detected by at least one of the three tests were found in 18 of 105 *Escherichia coli* isolates and in the single strain of *Enterobacter cloacae* isolated. However, none of the gram-positive cocci isolated, including 12 strains of *Staphylococcus epidermidis*, 3 *Enterococcus faecalis* and 1 *Staphylococcus aureus* produced β -lactamase. The isolation rate of strains resistant to ampicillin, carbenicillin and cephalothin in the β -lactamase-producing strains was significantly higher than that in the non- β -lactamase-producing strains ($p < 0.01$). These results suggest that β -lactamase plays an important role in developing resistance to β -lactam antibiotics in patients with uncomplicated urinary tract infection as well as complicated infection.

Key words: Acute uncomplicated cystitis, Female patients, Urinary isolates, β -Lactamase

は じ め に

Penicillin および cephem 系抗生剤は, β -lactam 環を有していることから β -lactam 剤と呼ばれている。 β -lactam 剤の作用機序は, 細菌の細胞壁成分である peptidoglycan の生合成に参与する penicillin-binding protein (PBP) の酵素活性を抑制することにより, 現在本邦における感染症治療の主流薬剤となっている。しかし, その使用増加に伴い耐性菌も増加し, その耐性機構としていくつか考えられているが,

細菌が産生する β -lactamase による薬剤の不活化が最重視されている^{1,2)}。泌尿器科領域でも, β -lactamase 産生菌は尿路感染症 (以下, UTI), ことに複雑性 UTI において注目され, 著者らもその高い分離率を報告している^{3,4)}。

一方, 治療の比較的容易な単純性 UTI においても, β -lactam 剤に対する耐性株が, 高率とはいえないが分離されることを著者らは報告してきた⁵⁻⁸⁾。その耐性機構の一つに β -lactamase が関与していることが推測されるが, 単純性 UTI におけるその実態は明らかにされているとはいえない。今回, 著者らは女子の急性単純性膀胱炎患者からの *Escherichia coli* を中心とした尿中分離菌について, β -lactamase 活性を測

* 現: 社会保険鳴和総合病院泌尿器科

** 現: 石川県立中央病院泌尿器科

*** 現: 厚生連高岡病院泌尿器科

定し、薬剤感受性との関係についても検討したので、その成績を報告する。

対象および方法

1. 対象患者および被検菌株

1983年4月より1985年3月までに金沢大学医学部および関連病院泌尿器科を受診した女子の急性単純性膀胱炎患者113例（年齢は6～78歳、平均39.3歳）（Table 1）からの尿中分離菌122株を被検菌株とした。急性単純性膀胱炎の診断は担当医の判断によったが、膿尿および細菌尿についてはUTI薬効評価基準（第3版）⁹⁾の急性単純性膀胱炎の患者条件（膿尿 ≥ 10 /hpf, 菌数 $\geq 10^4$ /ml）を満たすものとした。被検菌122株の内訳は、*E. coli* 105株（86.1%）、*Staphylococcus epidermidis* 12株（9.8%）、*Enterococcus faecalis* 3株（2.5%）、*Enterobacter cloacae* および *Staphylococcus aureus* 各1株（0.8%）であった。これを個々の患者別にみると、97例（85.8%）は *E. coli*, 7例（6.2%）は *S. epidermidis*, 1例（0.9%）は *E. cloacae* のそれぞれ単独菌感染例で、また4例（3.5%）は *E. coli* と *S. epidermidis*, 2例（1.8%）は *E. coli* と *E. faecalis*, 1例（0.9%）は *E. coli* と *S. aureus*, 1例は *E. coli*, *S. epidermidis* および *E. faecalis* との複数菌感染例であった。なお、被検菌株の薬剤感受性試験は、各施設の検査部にて3濃度ディスク法により施行された。

2. β -lactamase 活性

被検菌株の β -lactamase 活性は、acidimetric 法¹⁰⁾ および chromogenic cephalosporin 法^{11,12)}により検索した。

acidimetric 法には、基質として benzylpenicillin (PCG), pH 指示薬として brom cresol purple を含有する BETA LACTAM™ Reagent Disk (Marion Scientific, USA) を用いた。すなわち、注

Table 1. Age distribution of female patients with acute uncomplicated cystitis.

Age (years)	No. patients (%)
9	2 (1.8)
10 - 19	8 (7.1)
20 - 29	25 (22.1)
30 - 39	27 (23.9)
40 - 49	18 (15.9)
50 - 59	21 (18.6)
60 - 69	9 (8.0)
70	3 (2.7)
Total	113 (100)

射用蒸留水により水和された前記ディスク上に、新鮮培養菌体を塗抹し、室温下にて30分以内にディスクの紫色が黄色に変化したものを陽性とした⁹⁾。

chromogenic cephalosporin 法には、一つは基質として pyridine-2-azo-*p*-dimethylaniline cephalosporin¹¹⁾ を含有する PADAC™ Paper Strips (Behring Institut, West Germany) を用いた（以下、PADAC 法）。すなわち、注射用蒸留水により水和された前記 strip 上に、新鮮培養菌体を塗抹し、室温下にて30分以内に strip の紫色が黄色に変化したものを陽性とした。他の一つは基質として nitrocefin (chromogenic cephalosporin compound 87/312; Glaxo Research Ltd., England) を用いた（以下、nitrocefin 法）。すなわち、nitrocefin 5 mg を dimethylsulfoxide（和光純薬、大阪）0.5 ml に溶解し、これに 0.05 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) 9.5 ml を加えて 500 μ g/ml の黄色溶液を作成し、一方別に注射用蒸留水に新鮮培養菌体を懸濁し、約 10^8 cells/ml の菌液を作成した。次に、作成された nitrocefin 溶液 0.1 ml, 菌液 0.05 ml および注射用蒸留水 0.05 ml をマイクロプレート (NUNCRON®; NUNC, Denmark) 内にてよく混和し、室温下にて30分間静置後、黄色から濃赤色に変化したものを陽性とした。

なお、nitrocefin 法で β -lactamase 活性が陽性と判定された菌株について、clavulanic acid (CVA) および cefmetazole (CMZ) による阻害作用から、CVA のみにより阻害された場合は penicillinase（以下、PCase）型、CMZ のみにより阻害された場合は cephalosporinase (CSase) 型、両剤により阻害された場合は PCase+CSase 型と判定した⁹⁾。

成 績

1. β -lactamase 検出率

被検菌122株についての β -lactamase 活性の有無を測定法別にわけてまとめると Table 2 のようになる。*E. coli* 105株については、acidimetric 法および nitrocefin 法で各9株（8.6%）、PADAC 法で12株（11.4%）が β -lactamase 陽性と判定された。その他の被検菌株については、*E. cloacae* 1株が acidimetric 法で陽性と判定された以外、*S. epidermidis* 12株、*E. faecalis* 3株および *S. aureus* 1株のグラム陽性球菌はすべて陰性と判定された。なお、いずれかの測定法で陽性と判定されたのは、*E. coli* 18株および *E. cloacae* 1株の計19株で、以後この19株を β -lactamase 産生菌として取り扱った。

β -lactamase の型別検索は、nitrocefin 法で陽性の

Table 2. Detection of β -lactamase-producing strains in female patients with acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. strains	No. β -lactamase-producing strains (%)		
		Acidimetric assay	Chromogenic cephalosporin assay	
			PADAC*	Nitrocefin
<i>E. coli</i>	105	9 (8.6)	12 (11.4)	9 (8.6)
<i>S. epidermidis</i>	12	0	0	0
<i>S. faecalis</i>	3	0	0	0
<i>S. cloacae</i>	1	1	0	0
<i>S. aureus</i>	1	0	0	0

* Pyridine-2-azo-*p*-dimethylaniline cephalosporin.Table 3. Susceptibility of non β -lactamase-producing *E. coli* strains to various antimicrobial agents.

Drugs	No. strains	Susceptibility by disc method			
		+++ (%)	++ (%)	+	- (%)
ABPC	87	71(81.6)	3(3.4)	0(0)	13(14.9)
CBPC	74	59(79.7)	4(5.4)	1(1.4)	10(13.5)
CEX	51	45(88.2)	6(11.8)	0(0)	0(0)
CET	49	43(87.8)	4(8.2)	1(2.0)	1(2.0)
GM	52	51(98.1)	1(1.9)	0(0)	0(0)
MINO	72	52(72.2)	11(15.3)	7(9.7)	2(2.8)
FOM	70	58(82.9)	8(11.4)	3(4.3)	1(1.4)
PPA	76	71(93.4)	4(5.3)	1(1.3)	0(0)
ST	77	74(96.1)	2(2.6)	0(0)	1(1.3)

Table 4. Susceptibility of β -lactamase-producing *E. coli* strains to various antimicrobial agents.

Drugs	No. strains	Susceptibility by disc method			
		+++ (%)	++ (%)	+	- (%)
ABPC	18	5(27.7)	1(5.5)	2(11.1)	10(55.6)
CBPC	14	6(42.9)	1(7.1)	0(0)	7(50.0)
CEX	11	6(54.5)	4(36.4)	1(9.1)	0(0)
CET	11	5(45.5)	1(9.1)	3(27.3)	2(18.2)
GM	12	12(100)	0(0)	0(0)	0(0)
MINO	14	5(35.7)	4(28.6)	3(21.4)	2(14.3)
FOM	15	13(86.7)	1(6.7)	0(0)	1(6.7)
PPA	13	10(76.9)	3(23.1)	0(0)	0(0)
ST	17	16(94.1)	0(0)	0(0)	1(5.9)

E. coli 9株について施行され、すべて PCase+CSase型と判定された。

2. 薬剤感受性

被検菌株および β -lactamase 産生株の大半を占めた *E. coli* 株の ampicillin (ABPC), carbenicillin (CBPC), cephalexin (CEX), cephalothin (CET), gentamicin (GM), minocycline (MINO), fosfomycin (FOM), pipemidic acid (PPA) および sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) の計 9 剤に対する薬剤感受性成績を、 β -lactamase 非産生株および産生株に分け、Table 3, 4 に示した。なお、薬剤感受性は、従来の著者らの報告⁵⁻⁷⁾にも従って (卅),

(卅) は感受性株, (+), (一) は耐性株として扱った。以下, *E. coli* 株の成績について述べる。すなわち, ABPC に対する耐性株の占める割合は, β -lactamase 非産生株では 14.9%であったのに比し, 産生株では 66.7%と高く, 両者間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。CBPC についても耐性株は, 非産生株の 14.9%を占めたのに比し, 産生株では 50.0%を占め, 後者で有意に高率であった ($p < 0.01$)。CET に対しても耐性株の占める割合は, 非産生株では, 4.1%であったのに比し産生株では 45.5%と高く, 両者間には有意差が認められた ($p < 0.01$)。CEX については, 耐性株は非産生株では認められず, 産生株でも 1 株が

耐性を示したのみで両者間に差はみられなかったが、(+)を示した菌株は非産生株では11.8%であったのに比し、産生株では36.4%と高率であった。MINOに対する耐性株は、非産生株の12.5%であったのに比し、産生株では35.7%を占め、後者で高い傾向が認められた($p<0.1$)。一方、GM, FOM, PPA および ST に対する感受性株の占める割合は、非産生株でそれぞれ100%, 94.3%, 98.7%および98.7%, また産生株でそれぞれ100%, 93.3%, 100%および94.1%といずれも極めて高率で、非産生株と産生株との間に差は認められなかった。

なお、 β -lactamase 産生菌と判定された *E. cloacae* 1株の薬剤感受性は、ABPC (-), CEX (-), MINO (+), FOM (+), PPA (+), ST (++) であった。

考 按

単純性 UTI の罹患率は女子で高く、その多くが急性膀胱炎であり、またその尿中分離菌の大半が *E. coli* であることは周知の事実である。その治療は比較的容易であるが、著者らは単純性 UTI 患者から分離された *E. coli* 株の中にも高率とはいえないが β -lactam 剤に対する耐性株がみられ、ことに penicillin 系抗生剤に対する耐性株の分離頻度が比較的高いことを報告してきた⁵⁻⁸⁾。例えば、*E. coli* 株のうち ABPC に対して耐性を示す菌株の割合は、1968~1972年では18.3%⁵⁾、1976~1977年では27.9%⁶⁾、1978~1979年では27.8%⁷⁾、1980~1981年では37.4%⁸⁾であった。今回の被検菌株はこれまでと異なり、女子の急性膀胱炎由来のものに限定されており、また当科のみならず関連施設の分離菌も含まれているが、*E. coli* 105株中25株(23.8%)が ABPC に耐性を示した。

β -lactam 剤の耐性機構としては、 β -lactamase による薬剤の不活化とともに、標的酵素である PBP の変異、さらにはグラム陰性桿菌では細菌の外膜における薬剤の透過性の低下が知られているが¹⁾、単純性 UTI 由来の β -lactam 剤耐性菌についての検索はほとんどなされていない。今回著者らは、女子の急性単純性膀胱炎患者由来の尿中分離菌を被検菌株として、acidimetric 法、PADAC 法および nitrocefin 法の3法を用いて β -lactamase 活性を測定し、薬剤感受性との関係について検討した。

前記3法のうちいずれかにより β -lactamase 陽性と判定された菌株は *E. coli* 18株および *E. cloacae* 1株の計19株で、グラム陰性桿菌106株中の17.9%を占めた。一方、*S. epidermidis* などグラム陽性球菌16株

はすべて陰性と判定され、全被検菌122株中に占める β -lactamase 産生株の割合は15.6%であった。著者らの複雑性 UTI 由来の分離菌についての acidimetric 法および nitrocefin 法による検索では²⁾、*E. coli* 77株中44株(57.1%)などグラム陰性桿菌290株中160株(55.2%)、またグラム陽性球菌については *S. aureus* 1株のみが β -lactamase 陽性との成績を得ている。著者ら以外の複雑性 UTI における β -lactamase 産生菌分離頻度をみると、33.6~67.3%と報告されており¹³⁻¹⁵⁾、やはりグラム陰性桿菌で高率である。これら複雑性 UTI の成績と今回のそれとを比較すれば、測定法の違いを考慮しても、単純性 UTI における β -lactamase 産生菌の分離頻度は高いとはいえないが注目する必要はあろう。

次に、被検菌株の大半を占め、かつ β -lactamase 陽性と判定された19株中18株を占めた *E. coli* 株を、 β -lactamase 産生および非産生株に分け、9種類の抗菌剤に対する感受性について検討した。*E. coli* 株中の ABPC, CBPC および CET に対する耐性株の占める割合は、 β -lactamase 産生株においていずれも有意に高かったが、CEX に対しては有意差は認められなかった。この結果は、nitrocefin 法にて陽性の9株のおおまかにみた型別検索で、いずれも PCase + CSase と判定された結果と矛盾しないものと考えられた。以上の成績は、単純性 UTI の分離菌の β -lactam 剤耐性機構においても、 β -lactamase の関与が重要であることを示唆しているものといえよう。

ところで、複雑性 UTI 患者由来の尿中分離菌は、薬剤耐性化傾向が強いことが知られており、著者らも当教室における集計からその成績を報告してきた⁵⁻⁸⁾。その理由として、複雑性 UTI は一般に難治であるため種々の抗菌剤が長期にわたり投与される傾向が強いことや、基礎疾患の診断や治療のための経尿道的操作などによる院内感染の危険性が高いことなどが考えられる。単純性 UTI 患者についても、種々の疾患に対して比較的安易に抗菌剤が投与される傾向にある現状からみて、過去に抗菌化学療法を受けている可能性は少なくないものと考えられる。ちなみに対象患者の過去の膀胱炎の既往についてみると、病歴よりその既往歴が明らかな101例のうち、 β -lactamase 非産生菌分離の85例では膀胱炎の既往なし51例(60.0%)、1回14例(16.5%)、2回12例(14.1%)、3回6例(7.6%)、4回以上2例(2.4%)であり、一方 β -lactamase 産生菌分離の16例では既往なし6例(37.5%)、1回および2回が各4例(25.0%)、3回以上2例(12.5%)で、後者で既往を有する割合が高い傾向

が認められた。また、 β -lactamase 産生菌分離患者のうち、膀胱炎の既往なしあるいは不明症例中にも、気管支炎、乳癌や卵巣腫瘍の手術などの抗菌化学療法を受けたと考えられる既往を有する症例も含まれており、 β -lactam 剤が薬用されていることとも考え合わせると、単純性 UTI 患者からの β -lactamase 産生菌も過去の抗菌化学療法と何らかの関連性を有していることが考えられた。

E. coli 分離株の GM, FOM, PPA および ST に対する感受性は良好で、感受性率はいずれも90%以上であり、 β -lactamase 産生株と非産生株との間に差異は認められなかった。一方、MINO に対しては、 β -lactamase 非産生株の87.5%が感受性を示したのに、産生株では35.7%が耐性であった。 β -lactamase 産生菌に対する β -lactam 剤以外の薬剤の抗菌力については、最近治療上問題となっている penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) の2つの type のうち、本邦で主として分離されている東南アジア由来の菌株は、 β -lactamase 産生株を伝達する4,4-megadalton の plasmid としばしば24.5-megadalton の conjugative plasmid を有し、penicillin 系抗生剤に耐性であると同時に tetracycline 系抗生剤にも比較的耐性を示すことが報告されている^{16,17)}。PPNG 以外にはこのような報告はみられないが、*Proteus mirabilis* のような自然耐性細菌を除いて、tetracycline 系抗生剤に耐性を発現した場合は、ほとんど常に獲得耐性で、しかも plasmid 性であるとされている¹⁸⁾。*E. coli* についても、 β -lactamase 産生性と tetracycline 耐性との間に何らかの関連性があることも考えられるが、あくまで推測の域を出ず、今後の検討が必要であろう。

なお、*E. coli* 以外で唯一 β -lactamase 陽性と判定された *E. cloacae* 1株は、ABPC, CEX に耐性であるとともに FOM にも耐性を示した。*E. cloacae* などのいわゆるグラム陰性弱毒菌は単純性 UTI の原因菌となる頻度は低いが、これら弱毒菌は染色体上に β -lactamase 遺伝子を持ち、高率に β -lactamase を産生することが知られており¹⁹⁾、抗生剤選択に際しては配慮する必要がある。

ま と め

女子の急性単純性膀胱炎患者113例由来の尿中分離菌122株の β -lactamase 活性を測定し、*E. coli* 105株中18株(17.1%)および *E. cloacae* 1株中1株が陽性、また *S. epidermidis* 12株、*E. faecalis* 3株および *S. aureus* 1株のグラム陽性球菌はすべて陰性と判

定された。薬剤感受性試験の成績との関係では、 β -lactamase 産生株中の ABPC, CBPC および GET 耐性株の占める割合は、非産生株に比し有意に高い結果が得られた。以上の成績より、単純性 UTI においても、高率とはいえないが β -lactam 剤、ことに penicillin 系抗生剤に対する耐性株がみられ、その耐性機構に β -lactamase が重要な役割を果たしていることが考えられた。

文 献

- 1) 横田 健: β -lactamase 阻害剤と β -lactamase 抵抗性薬剤の将来。日本臨牀 39: 10~17, 1981
- 2) 澤井哲夫・山岸三郎: 病原細菌における抗生物質耐性の遺伝生化学的研究—特に β -ラクタマーゼによる β -ラクタム抗生物質耐性について。日細菌誌 36: 663~683, 1981
- 3) 大川光央・島村正喜・平野章治・久住治男・上野一恵・渡辺邦友: 複雑性尿路感染症患者における尿中 β -lactamase 産生菌について。日泌尿会誌 75: 600~610, 1984
- 4) 大川光央・中嶋孝夫・元井 勇・島村正喜・平野章治・久住治男・小坂哲志・西野昭夫・打林忠雄・小酒井望・小栗豊子: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の基礎的、臨床的検討— β -lactamase 産生菌に対する協力作用—。Chemotherapy 32 (Suppl. 4): 514~525, 1984
- 5) 大川光央・島村正喜・平野章治・神田静人・山岸高由: 尿路感染症の細菌学的検討。Ⅱ。尿中分離菌の薬剤感受性について。泌尿紀要 20: 435~442, 1974
- 6) 大川光央・池田彰良・竹前克朗・折戸松男・菅田敏明・島村正喜・黒田恭一: 尿路感染症患者尿中分離菌の検討。西日泌尿 41: 925~935, 1979
- 7) 大川光央・中嶋孝夫・元井 勇・庄田良中・池田彰良・中下英之助・黒田恭一: 尿路感染症患者尿中分離菌の検討(続報)。西日泌尿 43: 883~893, 1981
- 8) 岡所 明・徳永周二・庄田良中・池田彰良・島村正喜・平野章治・大川光央・久住治男: 金沢大学泌尿器科における最近2年間(1980~1981年)の尿路感染症患者尿中分離菌について。西日泌尿 45: 1163~1176, 1983
- 9) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 409~441, 1986
- 10) Slack MPE, Wheldon DB and Turk DC: A rapid test for β -lactamase production by *Haemophilus influenzae*. Lancet 2: 906~907, 1977
- 11) Jones RN, Wilson HW and Novick WJ Jr: *In vitro* evaluation of pyridine-2-azo-p-dimethylthianiline cephalosporin, a new diagnostic chromogenic reagent, and comparison with nitrocefin, cephacetrile, and other β -lactam compounds. J Clin Microbiol 15: 677~683, 1982

- 12) O'Callaghan CHA, Morris A, Kirby SM and Shingler AH: Novel method for detection of β -lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob Agents Chemother* 1: 283~288, 1972
- 13) 河田幸道・ほか22名：複雑性尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) と Cefatrizine propylene glycol の比較検討. *Chemotherapy* 31 (Suppl. 2) : 64~82, 1983
- 14) 河田幸道・ほか24名：複雑性尿路感染症に対する Sulbactam と Cefoperazone 併用の臨床的意義. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4) : 606~626, 1984
- 15) 河田幸道・ほか21名：複雑性尿路感染症に対する Sultamicillin と Cefadroxil の比較検討. *Chemotherapy* 33 (Suppl. 2) : 685~708, 1985
- 16) Jaffe HW, Biddle JW, Johnson SR and Wiesner PJ: Infections due to penicillinase-producing *Neisseria Gonorrhoeae* in the United States: 1976~1980. *J Infect Dis* 144: 191~197, 1981
- 17) 小野寺昭一：性行為感染症 (STD) の診断と治療. II. ペニシリン耐性淋菌. *臨泌* 39: 113~119, 1985
- 18) 橋本 一・佐竹幸子：テトラサイクリン耐性機構. 抗生物質から化学療法の領域 1: 542~551, 1985
- 19) 武藤弓子・小川正俊・吉田 勇・五島瑛智子： β -lactamase 測定法の臨床細菌への応用. (1) 各種 β -lactamase および生菌による測定法の感度. *Chemotherapy* 31: 462~474, 1983

(1986年11月20日受付)